安神藥

安神藥

- 以安神定志為主要作用的藥物。
- 功效：安神養心、平肝潛陽。
- 主治：心悸、煩躁不安引起的失眠症狀。
- 藥性多屬甘平，多入心、肝經。
- 根據安神藥的來源及作用，可將其分為：
  - 重鎮安神：
    - 多為礦物藥，質重性降，如磁石、龍骨、朱砂等，
    - 多用於心神不安、驚悸不眠、煩躁易怒、驚癇等實證;
  - 養心安神：
    - 多為植物種子類藥，質潤性補，可養心血、安心神，如酸棗仁、柏子仁、遠志、靈芝等
    - 多用於心肝血虛、心神失養所致的虛煩不眠、心悸怔仲、健忘等虛證。

失眠

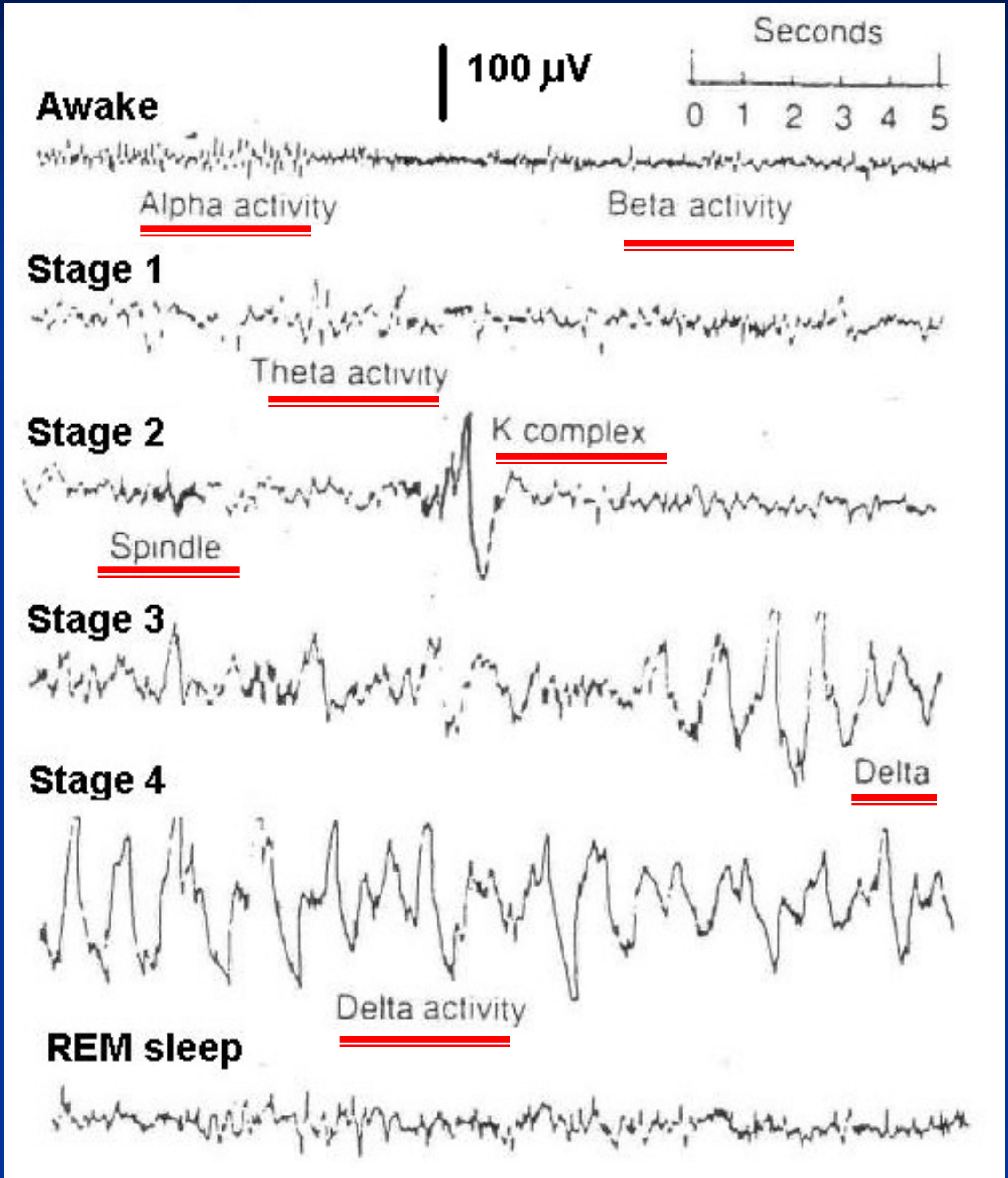
- 是指外邪擾動或正虛失養，導致神不安舍，
- 臨床以經常性不能獲得正常睡眠為特徵的病症。
- 病因：如感受外邪、情志失常、飲食不節、久病體虛等。
- 臨床症狀：
  - 常見入睡困難，或早醒，或醒後不易入睡。
  - 病患自覺多夢，醒後感到疲乏，白天思睡，常對失眠感到焦慮和恐懼。
- 睡眠腦電波表現為進入睡眠的潛伏期延長，睡眠時間縮短，入睡過程中生理性覺醒增多，快動眼睡眠時相（Rapid Eye Movement, REM)）相對增多。

Typical Sleep Cycle

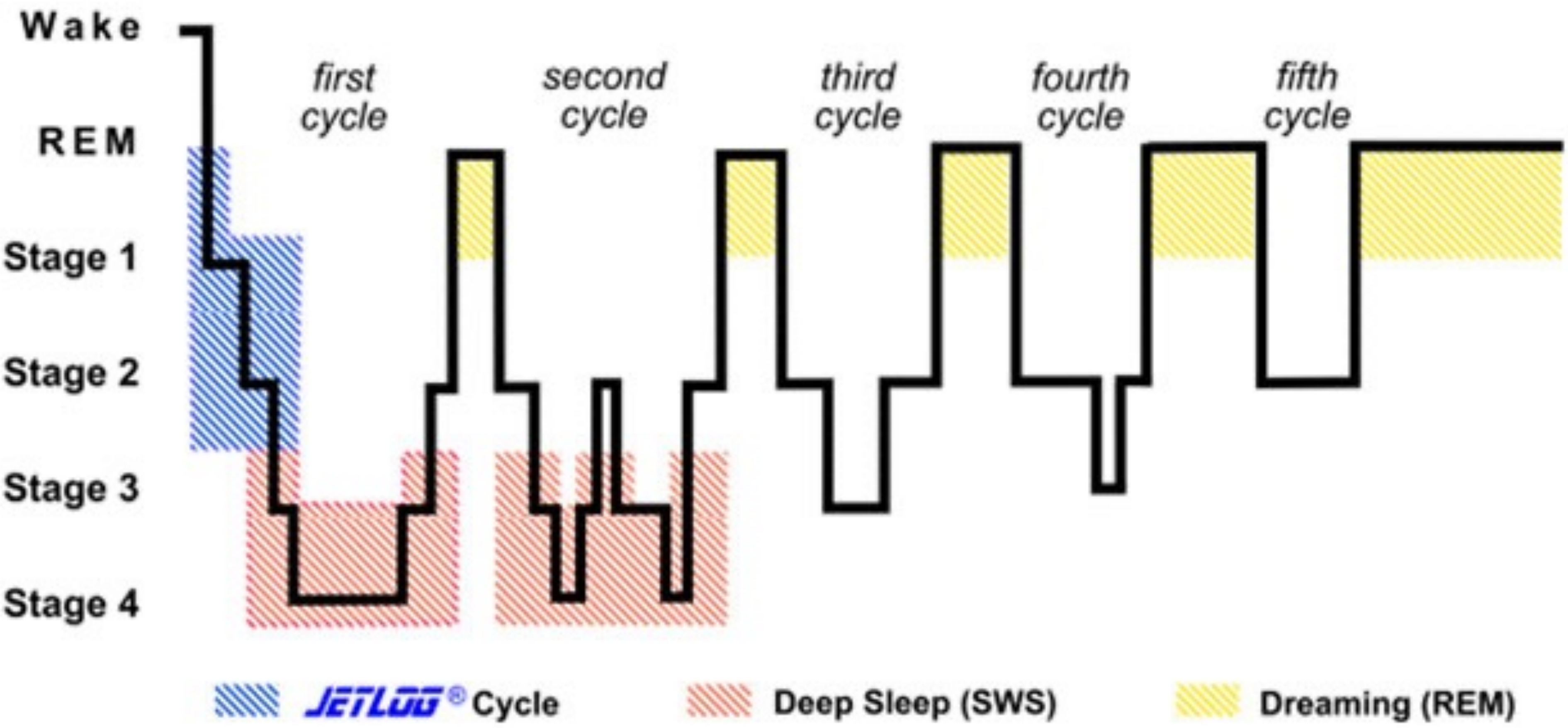
睡眠的周期性變化

- 從腦波型的分析發現睡眠包括5個階段:
  - 快速眼動期和四個睡眠階段
  - 四種波型
    - A(alpha)波:打盹淺睡，閉上眼睛時，EEG出現8-12 Herz 規律的型式
    - 紡綞(spindle)和K-複合體(complex)波:12-16 Herz的節奏韻律反應，然而會出現陡升陡降的現象
    - Θ (theta)波 4-7 Herz 呈現慢波的特徵，較深層的睡眠
    - δ (delta)波　1-3 Herz

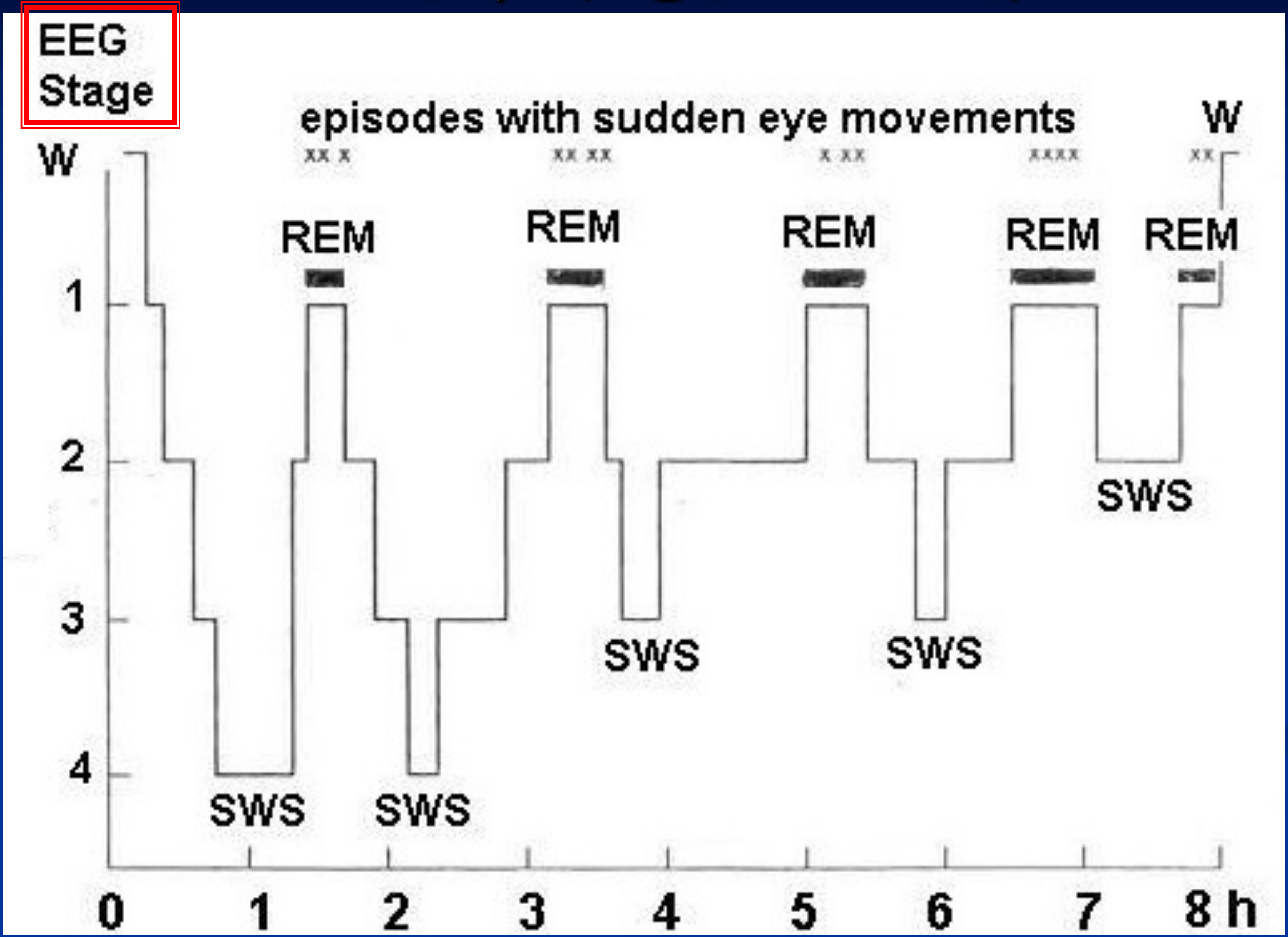
睡眠時的電生理活動


100 µV
Seconds
0 1 2 3 4 5
Awake
Alpha activity
Beta activity
Stage 1
Theta activity
Stage 2
K complex
Spindle
Stage 3
Delta
Stage 4
Delta activity
REM sleep

Sleep Stages



睡眠時的電生理活動


EEG
Stage
episodes with sudden eye movements
W
W
1
2
3
4
REM
REM
REM
REM
REM
SWS
SWS
SWS
SWS
SWS
0
1
2
3
4
5
6
7
8 h

快速眼動期(REM)

- 成人入睡一小時左右，睡眠狀態開始變化，腦波圖變得十分的活躍
  - 眼睛附近的電極偵測出快速眼動的現象
  - 眼球在蓋上的眼皮下轉動
  - 比NREM慢波睡眠更為深沉的睡眠，所以也被稱為深睡睡眠，腦電活動的特徵卻與清醒時相似。
  - EEG呈現低幅快波，肌電張力明顯減弱，肌肉完全鬆弛，眼電張力顯著增強，伴隨出現50~60次/分的眼球快速轉動，歷時10~30分鐘。
- REM睡眠有時候稱作夢境或D睡眠；因為它與**作夢**有關，或稱為異型睡眠﹝paradoxical sleep﹞，

NREM sleep 第一期

- 為打盹淺睡，
- 對外界的刺激仍有反應，有不少像是軀體麻木、顫動、沉浮等等奇怪的感覺，
- 腦中有片段的清醒後仍可回憶的思維活動，
- 腦波圖的表現為α波降低和呈現若干θ波。

NREM sleep 第二期

- 對外界刺激已無反應，也沒有可回憶的精神活動，
- 腦電圖的表現為在θ波活動下出現紡錘波和“K-複合體波”，
- 也可出現δ波，但δ波所占比例在20%以下。

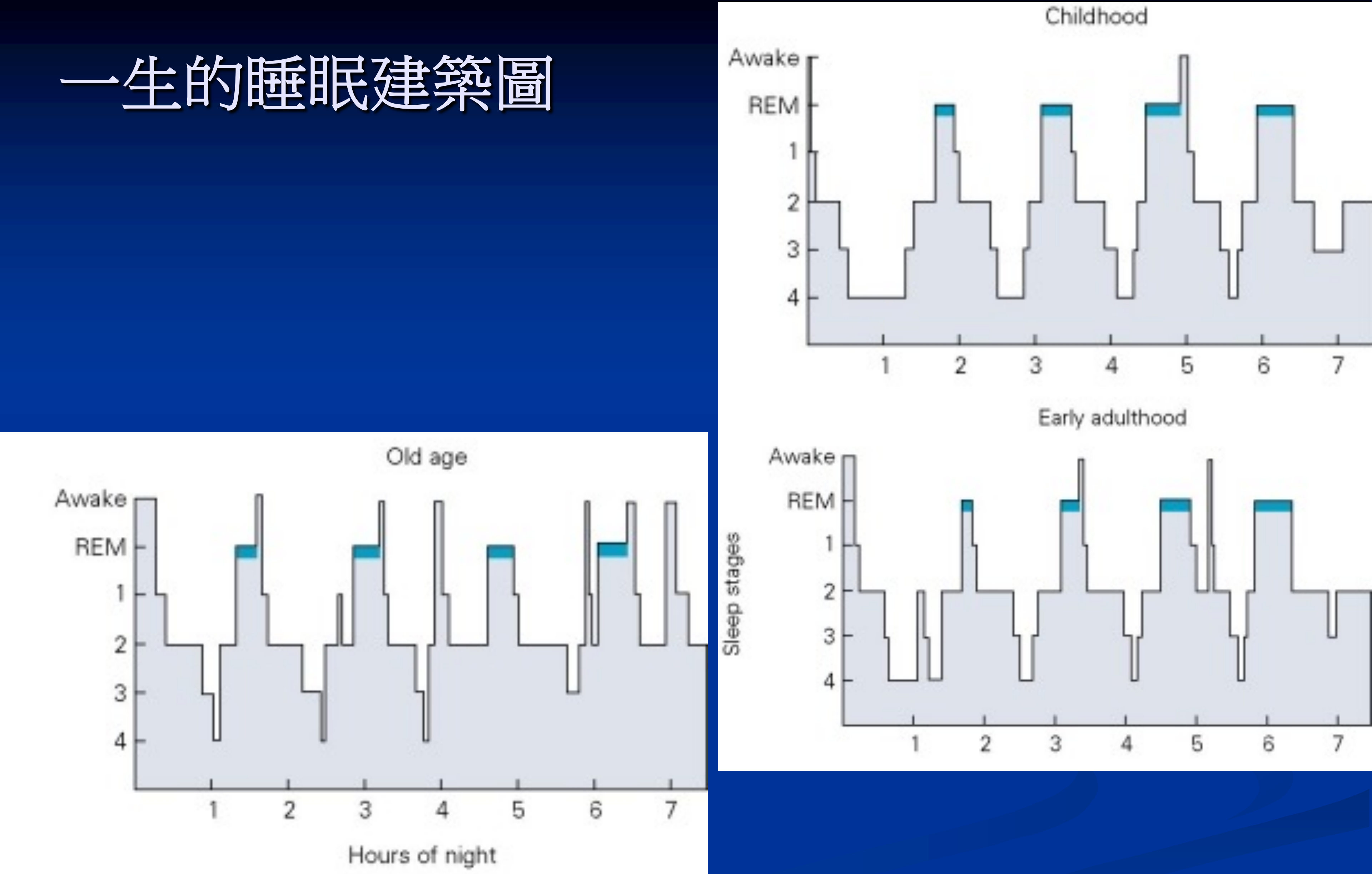
NREM sleep 第三期

- 中至深度的睡眠，
- 腦電圖上呈現高幅的δ波，δ波占20%~50%，
- 期間偶有紡錘波會出現。

NREM sleep 第四期

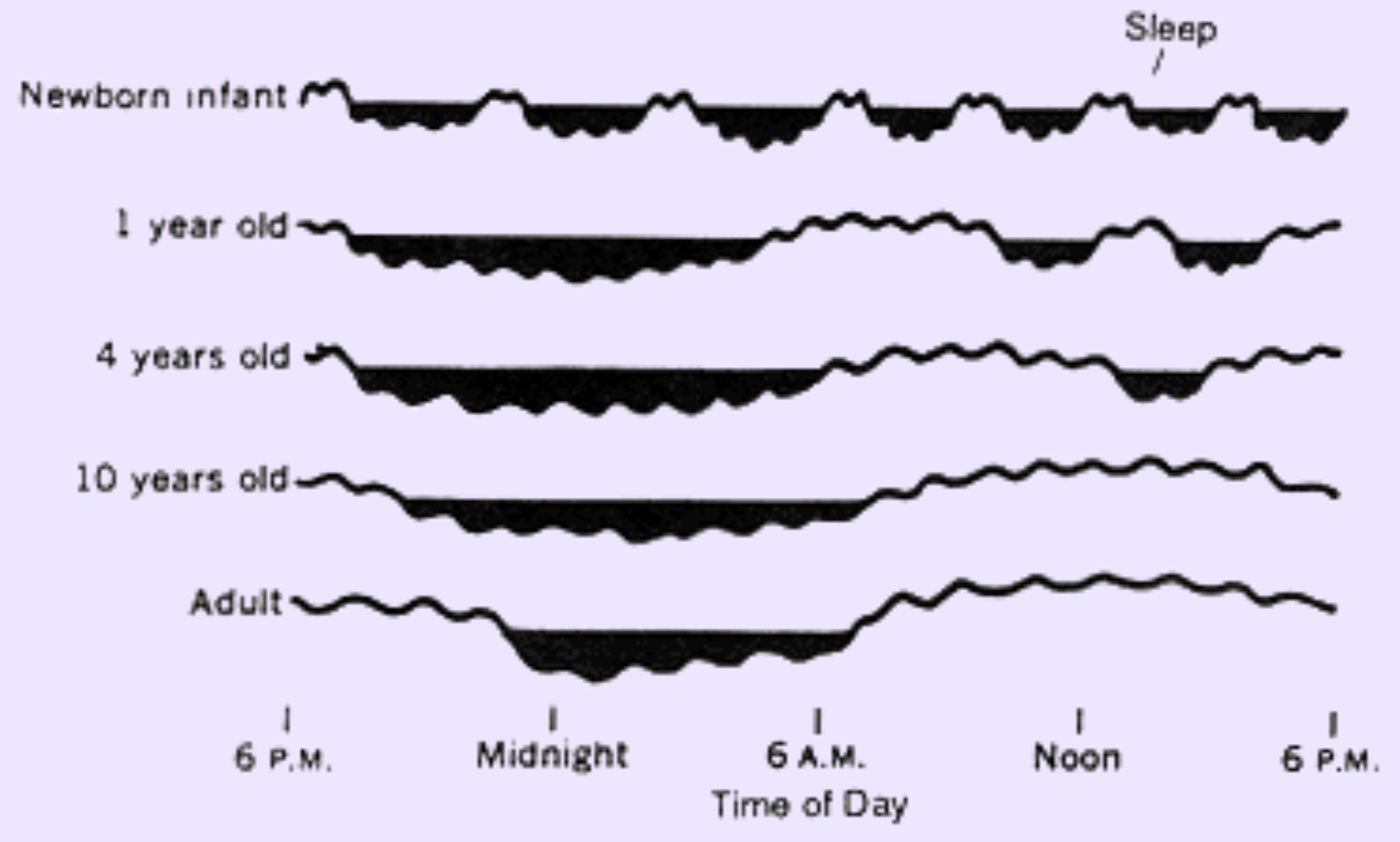
- 為深度睡眠，腦電圖呈現大量的 δ 波，約占了50%以上。
- 從第一期睡眠隨著睡眠之加深，來到第四期慢波睡眠，此時呼吸、脈搏均勻，肌張力維持，臉部無肌肉活動，通常無夢。
- 約經歷70~90分鐘後不久，又回到第三、第二期，然後轉入快波睡眠（REM）。

一生的睡眠建築圖



Appleton & Lange
Kandel/Schwartz/Jessell
Principles of Neural Science
Fig. 47.02

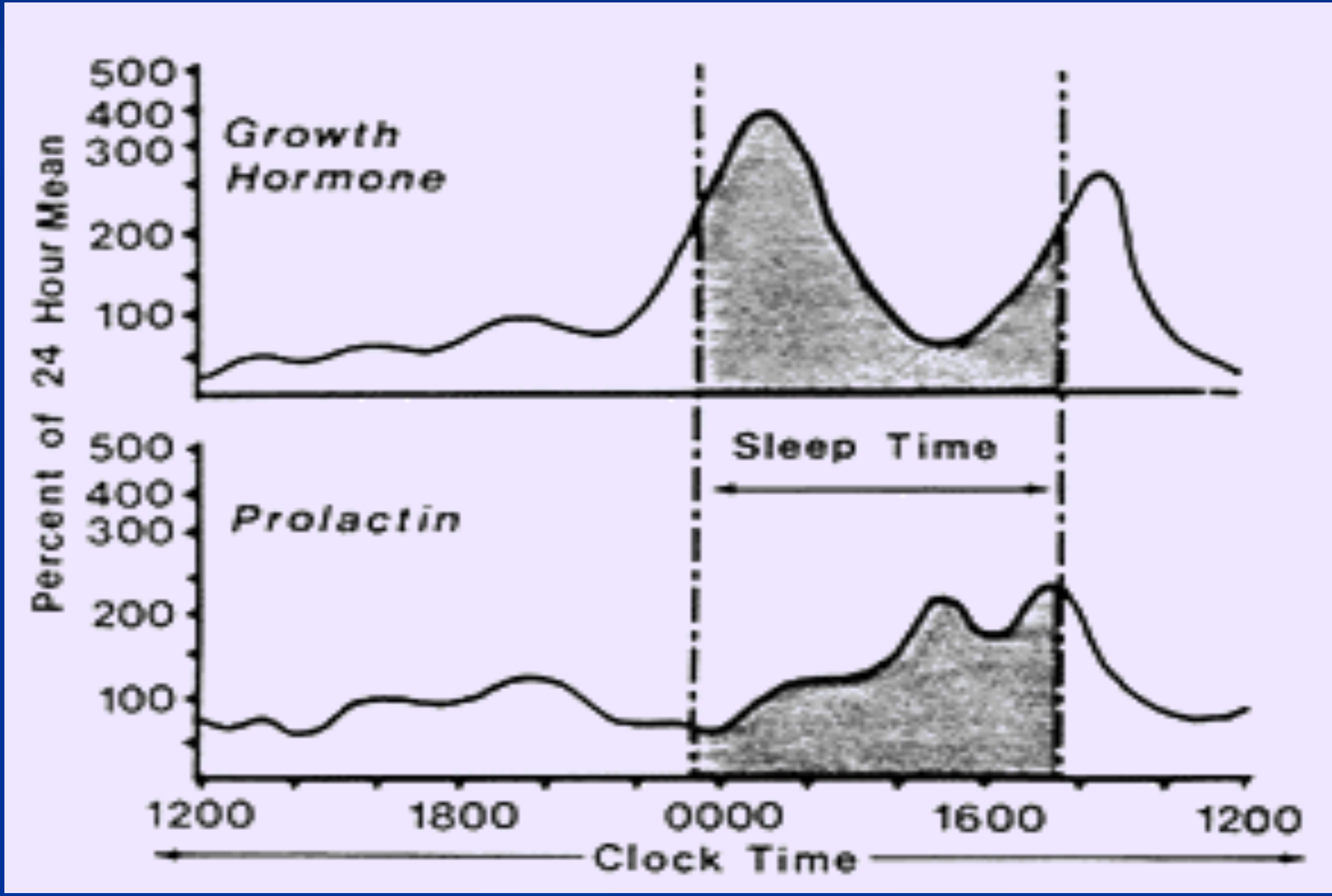
Total Sleep Pattern Over Life



Function of Sleep: Introduction

- Sleep shows signs of being essential, takes 1/3 of life, don't know what it's for.
- SWS (Slow Wave Sleep) & REM usually 'given' different functions.
  - Most popular theories:
    - SWS: Restoration & Repair function.
    - REM: Cognitive/memory function.
- Sleep may not have only one function.

Hormone Release In Sleep



如果我們被剝奪睡眠，會發生什麼？

- 缺乏警惕
- 疲勞
- 記憶問題
- 應激性
- 沮喪
- 缺乏動力
- 意外事故

睡眠剝奪 & 失眠

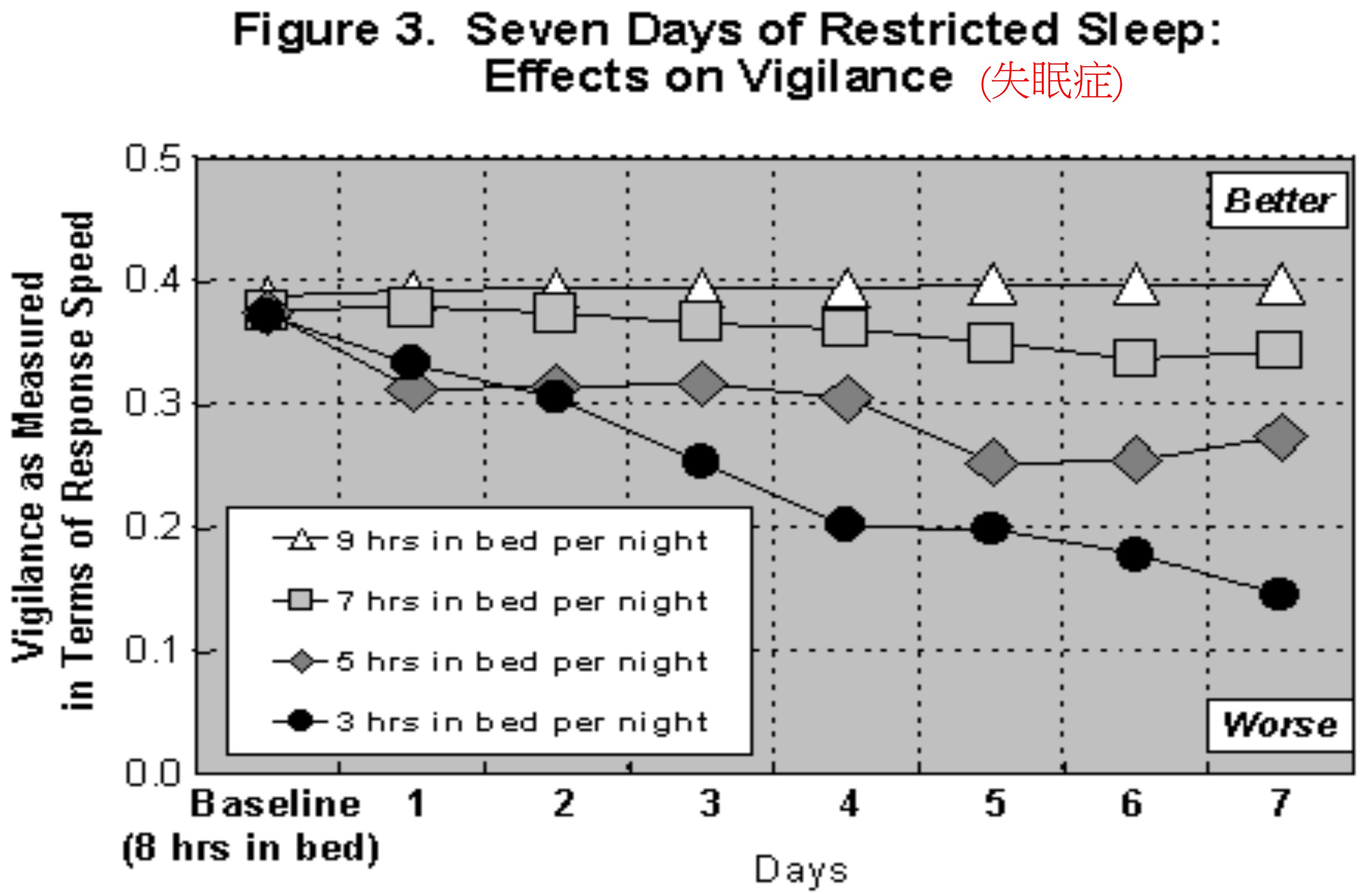


Figure 3. Seven Days of Restricted Sleep:
Effects on Vigilance (失眠症)
Vigilance as Measured in Terms of Response Speed
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
Better
Worse
9 hrs in bed per night
7 hrs in bed per night
5 hrs in bed per night
3 hrs in bed per night
Baseline (8 hrs in bed)
1
2
3
4
5
6
7
Days

主要藥理作用

鎮靜催眠

- 養心安神或重鎮安神類藥物，均具有鎮靜催眠作用：
  - 如酸棗仁、遠志、磁石、琥珀、龍骨、朱砂
  - 減少小鼠自發活動，
  - 協同巴比妥類的中樞抑制作用，
  - 拮抗Dexamphetamine等中樞興奮的作用。
- 均不具麻醉作用。

抗驚厥

- 酸棗仁、遠志：對抗pentylenetetrazol引起的陣攣性驚厥，
- 酸棗仁、琥珀、磁石：不同程度的對抗strychnine引起的驚厥。
- 琥珀：對大鼠聽源性驚厥及小鼠電驚厥，
- 龍骨：對回蘇靈(dimefine)引起的驚厥，
- 靈芝：對煙鹼引起的驚厥，
- 朱砂：對安鈉咖引起的驚厥。

- 增強免疫功能：
  - 酸棗仁、靈芝對非特異性免疫和特異性免疫均有明顯的增強作用。
- 對心血管系統作用：
  - 酸棗仁、遠志、靈芝可抗心律失常、抗心肌缺血，並有一定的降血壓作用。

綜述

- 與安神功效相關的藥理作用：
  - 鎮靜催眠、抗驚厥、抗心律失常等作用。
- 主要有效成分：酸棗仁皂苷、靈芝多糖、遠志皂苷等。

安神藥主要藥理作用

藥名	鎮靜催眠	抗驚厥	其他作用
酸棗仁	＋	＋	鎮痛、降溫、降血脂、降血壓、抗心律失常
遠 志	＋	＋	祛痰、鎮咳、降血壓、益智、興奮子宮
磁 石	＋	＋	抗發炎、止血、鎮痛、補血
龍 骨	＋	＋	促凝血、收斂、固澀
靈 芝	＋	＋	增強免疫、促進學習記憶、延緩衰老、抗腫瘤、降血糖、抗發炎、抗過敏、保肝
朱砂	＋	＋	鎮咳祛痰、解毒
琥珀	＋	＋	

酸棗仁

- 鼠李科植物*Ziziphus Jujuba* Mili.Var *Spinosa* (Bmge) Hu ex HF. Chou的乾燥成熟種子。
- 主要成分：
  - 含多種皂苷類及黃酮類成分：
    - 酸棗仁皂苷A、B、B1(Jujuboside A、B、B1)，
    - 白樺脂酸 (Betulic acid)，
    - 白樺脂醇 (Betulin)，
    - 當藥素 (Swertisin)，
    - 黃酮苷 (zivulgarin)，
  - 阿魏酸、多糖類成分、大量脂肪油 (約含32%)。
- 味甘酸，性平，歸心、肝、膽經。

與功效主治相關的藥理作用

- 功效：補肝、寧心、斂汗、生津。
- 主治：虛煩不眠、驚悸多夢、體虛多汗、津傷口渴等症。
- 別錄：主煩心不得眠……久泄，虛汗煩渴，補中，益肝氣，堅筋骨，助陰氣。

鎮靜催眠

- 酸棗仁水煎液及其皂苷、黃酮化合物、酸棗仁油等，均具有鎮靜催眠作用。
- 酸棗仁總皂苷給小鼠灌胃，連續5日；酸棗仁總黃酮10-40 mg/kg灌胃：
  - 明顯減少小鼠自主活動次數，
  - 協同戊巴比妥鈉的催眠作用，使小鼠入睡潛伏期縮短，
  - 對Dexamphetamine所致小鼠活動增加有對抗作用。
- 酸棗仁油1.4 mL/kg或0.35 mL/kg，灌胃給藥，每日1次，連續給藥3日：
  - 使小鼠自主活動減少，
  - 與戊巴比妥鈉合用，可協同延長小鼠的睡眠時間。

- 酸棗仁皂苷A大劑量對小鼠自主活動有明顯抑制作用。
- 鎮靜催眠有效成分：酸棗仁總黃酮、酸棗仁皂苷及酸棗仁油。
- 酸棗仁的鎮靜催眠作用特點：
  - 主要影響慢波睡眠的深睡階段，使深睡的平均時間延長，深睡的發作頻率也增加，
  - 對慢波睡眠中的淺睡階段和快波睡眠無明顯影響。
- 酸棗仁可降低多巴胺和3、4二烴基苯乙酸的含量，降低單胺類神經遞質的含量，從而對中樞神經起到抑制作用。

抗驚厥

- 酸棗仁水溶性提取物50mg/kg(每毫升相當於7.5g生藥)給小鼠灌胃：
  - 可顯著對抗pentylenetetrazol引起的小鼠陣攣性驚厥數及死亡率，
  - 對strychnine所致驚厥則僅能延長驚厥的潛伏期和死亡時間，對死亡率無明顯影響。

增強免疫

- 酸棗仁乙醇提取物：
  - 可明顯提升小鼠淋巴細胞轉化率，
  - 小鼠抗體溶血素生成明顯高於對照組，
  - 可顯著增強小鼠單核巨噬細胞的吞噬功能，
  - 可明顯增強小鼠的遲發型超敏回應，
  - 拮抗環磷醯胺對遲發型超敏回應的抑制，
- 酸棗仁多糖每天口服0.1 g/kg，共給藥16天：
  - 能增強小鼠的體液免疫和細胞免疫，
  - 對放射性損傷小鼠有一定的保護作用。

抗心律失常

- 酸棗仁水提物：
  - 可抑制在體家兔的心率，切斷家兔迷走神經後，並不能消除酸棗仁水提物減慢心率的作用。
  - 不能對抗異丙腎上腺素引起的豚鼠心臟興奮，表明其減慢心率作用與迷走神經興奮以及β-受體阻斷作用無關。
  - 對烏頭鹼、氯仿、氯化鋇誘發的實驗動物心律失常有對抗作用。
- 酸棗仁醇提物靜脈注射對氯化鋇所致大鼠心律失常有對抗作用，亦可部分對抗烏頭鹼引起的心律失常。

抗心肌缺血

- 酸棗仁醇提物靜脈或腹腔注射對垂體後葉素引起的心肌缺血均有對抗作用，改善心肌缺血性ECG的變化。
  - 主要有效成分可能為酸棗仁總黃酮和酸棗仁總皂苷。
- 將酸棗仁總皂苷加入到大鼠心肌細胞的培養液中，發現其能明顯減少缺氧缺糖引起的LDH的釋放，對心肌細胞有保護作用。

其他藥理作用

降血壓

- 麻醉大鼠、貓、犬靜脈注射酸棗仁的醇提物可產生顯著的降血壓效果，並能抑制大鼠腎性高血壓的形成。
  - 降血壓作用與心臟功能改變無明顯關係，可能是直接擴張血管所致。

降血脂

- 酸棗仁總皂苷64 mg/mL腹腔注射20天：
  - 顯著降低大鼠TC和LDL-C,
  - 顯著升高正HDL-C和其HDL-2C，
- 酸棗仁油口服53天，可明顯降低日本雄性鵪鶉高脂模型的TC、TG、LDL-C，肝脂肪變性明顯減輕，
- 降血脂的有效成分可能為阿魏酸。

耐缺氧

- 酸棗仁總皂苷100 mg/kg腹腔注射對小鼠常壓缺氧、異丙腎上腺素加重的缺氧及亞硝酸鈉所致的攜氧障礙型缺氧，均能顯著延長動物存活時間。

抗脂質過氧化作用

- 酸棗仁皂苷：
  - 提升超氧化物歧化酶(SOD)活性，
  - 對抗肝勻漿脂質過氧化作用，
  - 減少缺血腦組織含水量及丙二醛 (MDA)含量，
  - 增高SOD及GSH活性。
  - 對內毒素所致發熱小鼠SOD降低具有保護作用。

- 酸棗仁水煎液：鎮痛、降溫作用;
- 酸棗仁油：可延長艾氏腹水癌小鼠的生存天數;
- 酸棗仁的95%醇提物還可提升燙傷小鼠的存活時間和存活率，表明有防治燙傷作用。

綜述

- 與補肝、寧心功效及主治心悸失眠、驚悸多夢、體虛諸症相關的藥理作用：
  - 鎮靜催眠、抗驚厥、抗心律失常、抗心肌缺血作用。
- 主要有效成分為酸棗仁黃酮、酸棗仁皂苷、酸棗仁油。

現代應用

- 失眠：晚上就寢前沖服酸棗仁粉10g，對失眠者有效。
- 心室性早搏：以酸棗仁湯(酸棗仁每劑30g)為主方，對頑固性頻發性或呈二聯律、三聯律的患者療效佳。

不良反應

- 酸棗仁及其提取物口服時毒性很小。
- 灌服酸棗仁15g/kg的水溶性提取物未見有死亡，
- 小鼠皮下注射50%醇浸出物20g/kg，可於30-100分鐘內死亡;
- 酸棗仁對子宮有興奮作用，孕婦使用時要注意。

遠志

- 遠志科植物：
  - 遠志Polygala tenuifolia Willd
  - 卵葉遠志 P. Sibirica

  的根皮或根。
- 主要成分：
  - 含多種皂苷類，水解後可得遠志皂苷元A、B，及遠志素。
    - 遠志皂苷(Tenuifolic saponin, TS)
  - 糖及糖苷類、樹脂及脂肪油。
- 味苦、辛，微溫。歸心、腎、肺經。

卵葉遠志

遠志藥材

遠志

與功效主治相關的藥理作用

- 功效：安神益智、祛痰、消腫。
- 主治：心腎不交引起的失眠多夢、健忘驚悸、神志恍惚、咳痰不爽、瘡瘍腫毒等。
- 本經：主咳逆傷中，補不足，除邪氣，利九竅，益智慧，耳目聰明，不忘，強志，倍力。

鎮靜、抗驚厥

- 遠志煎劑給小鼠灌胃，可減少其自主活動，出現嗜睡。
- 遠志甲醇提取物，遠志皂苷：
  - 給小鼠腹腔注射，可顯著延長小鼠hexobarbital和chlorpromazine的睡眠時間，
  - 小鼠灌胃給藥，對pentylenetetrazol所致驚厥具有明顯對抗作用。
- 大鼠口服遠志提取物後在血和膽汁中發現了能延長小鼠戊巴比妥睡眠時間的活性物質：
  - 3、4、5-三甲氧基肉桂酸 (TMCA)，
  - 甲基3、4、5-三甲氧基肉桂酸 (M-TMCA)
  - 對甲氧基肉桂酸 (PMCA)。

祛痰、鎮咳

- 用酚紅法和氨水引咳法研究證明，遠志皂苷大多具有比較明顯的祛痰和鎮咳作用，
- 遠志祛痰作用的主要活性成分：遠志皂苷3D
- 遠志皂苷2D和3C則為鎮咳作用的主要有效成分，作用甚至強於等劑量的codeine。

抗痴呆和腦保護

- 遠志水浸膏：
  - 可提升老化小鼠(SAM)的學習記憶能力，促進神經細胞營養因子的作用，顯示有腦保護活性。
- 遠志所含的幾種醯基糖對氰化鉀(KCN)低氧腦障礙引起的正向反射消失持續時間均具有縮短作用。
- 遠志水提液對P物質和脂多糖(LPS)刺激鼠星形膠質細胞分泌的腫瘤壞死因子α (TNF-α)和白血球介素-1(IL-1)有明顯的抑制作用，進而產生對中樞神經系統的抗發炎活性，可用於防治各種腦病。

抗痴呆和腦保護

- 遠志4.28g/kg給大鼠口服5-9天：
  - 條件反射和非條件反射次數均增多，
  - 間腦中輔酶I(NAD+)濃度顯著增高，
  - 海馬、尾紋核和腦幹內的輔酶I和還原型輔酶I(NADH)濃度均增高，
- 遠志可能透過對輔酶活性的影響，產生中樞作用。

其他藥理作用

降血壓

- 遠志皂苷對麻醉大鼠左頸總動脈之平均動脈壓及清醒大鼠和腎性高血壓大鼠(PVHR)(尾袖法測定)之收縮壓均有顯著的降血壓作用，
  - 與迷走神經興奮，神經節阻斷，外周α-腎上腺素能神經，M-膽鹼能神經及H1受體無關。

對平滑肌和心肌的作用

- 遠志皂苷
  - 對胸主動脈條、離體兔回腸、豚鼠氣管條和動情期末孕大鼠子宮平滑肌均具興奮作用，
  - 對心肌具抑制作用。

抗突變、抗癌

- 遠志水溶性提取物
  - 對黃麴霉素B1誘發的回變菌落數有顯著的抑制作用。
  - 對TA98菌株回變菌落數有明顯抑制效應，
  - 對Ta100菌株無抑制效應，
  - 說明遠志水溶性提取物是對抗鹼基置換的突變因子。
- 遠志水提液2.5mg/mL濃度時對Yac-1、K562、L929均表現出明顯的細胞毒作用，
  - 提示遠志體外有抗癌作用。

綜述

- 與寧心安神、祛痰開竅之功效相關的藥理作用：
  - 鎮靜、抗驚厥、祛痰鎮咳、抗痴呆和腦保護等作用。
- 主要有效成分：遠志皂苷。

現代應用

1. 神經衰弱：遠志研粉，每服3g，每日3次，米湯沖服。
2. 急性乳腺炎及乳房纖維瘤：遠志酒浸後水煮，治療急性乳腺炎、乳房纖維瘤。

不良反應

- 遠志大量口服可引起噁心嘔吐反應，
- 含皂苷，注射可有溶血作用。
- 偶爾致過敏回應。

遠志的安神機理是

A. 鎮驚安神
B. 重鎮安神
C. 清心安神
D. 寧心安神。

磁石

- 天然的等軸晶系磁鐵礦Magnetite的礦石 。
- 主要成分：
  - 四氧化三鐵 (Fe_3O_4) ：
    - 氧化亞鐵 (FeO) 占30%，
    - 三氧化二鐵 (Fe_2O_3) 占69%，
  - 少量氧化鎂、氧化鋁、鈦、鋅、鋇等。
- 味鹹，性寒。歸心、肝、腎經。

與功能主治相關的藥理作用

- 功效：平肝潛陽、聽耳明目、鎮驚安神、納氣平喘。
- 主治：頭暈目眩、視物昏花、耳鳴耳聾、驚悸失眠、腎虛氣喘。
- 本草綱目：治腎家諸病，通耳明目。

鎮靜

- 製磁石15g/kg給小鼠口服：
  - 對閾下劑量pentobarbital有協同作用，
  - 能顯著延長pentobarbital引起的小鼠的睡眠時間。
- 以20%磁石混懸液20 mL/kg連續4天給小鼠灌胃：
  - 顯著縮短pentobarbital所致小鼠睡眠的潛伏期，
  - 顯著降低pentobarbital引起的睡眠閾劑量。

抗驚厥

- 20%磁石混懸液20 mL/kg連續4天給小鼠灌胃：
  - 顯著延長回蘇靈誘發的驚厥發作潛伏時間，
  - 對抗pentylenetetrazol誘發小鼠的驚厥。
- 製磁石15g/kg給小鼠口服，對strychnine引起的小鼠驚厥有明顯對抗作用，可使驚厥潛伏期延長。

其他藥理作用

抗發炎

- 20%磁石混懸液連續4天給小鼠灌胃，對角叉菜膠引起的小鼠足趾腫脹有顯著的抑制作用。

止血

- 20%磁石混懸液連續4天給小鼠灌胃給藥：
  - 顯著縮短小鼠凝血時間 (毛細血管法)，
  - 顯著縮短小鼠斷尾出血時間。

鎮痛

- 20%磁石混懸液20 mL/kg連續4天給小鼠灌胃：
  - 顯著抑制醋酸引起小鼠扭體回應，減少扭體回應次數，
  - 鎮痛抑制率達75.80 %。

補血

- 磁石對缺鐵性貧血有補血作用。

綜述

- 與鎮驚安神、平肝潛陽之功效相關的藥理作用：鎮靜、抗驚厥。

現代應用

- 貧血：透過補鐵對缺鐵性貧血有良好療效。
- 頭暈、耳鳴、神經衰弱：單用即有效，尤對貧血所致者效佳。
- 療瘡：磁石3g研末醋調外敷。

結語

- 當溫度在570 ℃以上時Fe_3O_4有生成Fe_2O_3的可能， 低於570 ℃時僅能成為鐵。
- 磁石經過醋淬後， 其水煎液中Fe^{2+}的含量增加， 並且以製溫度在600～ 700 ℃、時間在20～ 60m in、醋的含酸量在4%～ 10%為最佳。
- 磁石經過炮製後， 含砷量降低， 表明毒性降低， 重金屬含量也有不同程度的降低。
- 磁石炮製後鎮靜及抗驚厥作用明顯增強。

靈芝

- 擔子菌類多孔菌科靈芝屬植物:
  - 靈芝Garnodema lucidum (Lyss ex Fr) Karst
  - 紫芝Garnodema sinense Zhao, xu et zhang

  的子實體。
- 主要成分:
  - 多糖類、三萜類、氨基酸類、生物鹼類、核苷類、甾醇類、酶類、有機鍺、無機離子等十大類100餘種成分，
  - 主要有效成分: 多糖類。
- 味甘，性平。歸心、肺、肝、腎經。

與功效主治相關的藥理作用

- 功效：補氣安神、止咳平喘。
- 主治：眩暈不眠、心悸氣短、虛勞咳喘等症。
- 本經：主耳聾，利關節，保神，益精氣，堅筋骨，好顏色。

鎮靜、抗驚厥

- 靈芝及其孢子醇水提取物：
  - 給小鼠腹腔注射5-10g/kg，均能明顯抑制小鼠的自發活動，使肌肉輕度鬆弛。
  - 給小鼠腹腔注射30g/kg：
    - 能延長pentobarbital睡眠時間，
    - 顯著增強reserpine、chloropromazine等的中樞抑制作用，
    - 明顯拮抗Dexamphetamine的中樞興奮作用。
    - 顯著對抗煙鹼所致的小鼠驚厥。

增強學習記憶能力

- 靈芝醇水提取物給小鼠腹腔注射2.5g/kg，經Y迷宮試驗測定證明，可增加小鼠學習和記憶功能。

增強免疫

- 靈芝多糖：
  - 增加正常小鼠的細胞免疫和體液免疫及非特異性免疫功能，
  - 拮抗免疫抑制劑、抗腫瘤藥、應激，及衰老所致的免疫功能低下，使之恢復到正常或接近正常水準。
  - 作用機制：可能與增強淋巴細胞DNA多聚酶的活性，促進淋巴細胞DNA合成，從而促進淋巴細胞增殖，增加IL-2合成與分泌等有關。
- 靈芝多糖可迅速升高小鼠巨噬細胞內cAMP濃度，觸發其免疫功能。

促進核酸、蛋白質的合成

- 靈芝多糖：
  - 促進蛋白質合成，改善造血機能，誘導細胞色素P-450等作用均有利於增強機體的防禦功能。
  - 透過對核酸蛋白質代謝的影響，調節細胞代謝功能，可能是其產生扶正固本作用的重要機制之一。

延緩衰老

- 靈芝多糖：
  - 可顯著延長果蠅壽命，
  - 迅速清除自由基，
  - 延長體外傳代細胞的分裂、代謝的能力。
- 靈芝多糖的免疫調節作用，促進核酸、蛋白質的合成代謝等作用是靈芝多糖延緩衰老的作用機理。

其他藥理作用

抗心肌缺血、降血壓

- 靈芝醇提物：
  - 可對抗家兔實驗性急性心肌缺血，並有增強心肌收縮力之作用，
  - 可使麻醉貓ECG之P-P間期延長，減慢心率。
- 靈芝水浸出物對正常大鼠及自發性高血壓大鼠有降血壓作用，口服3小時後作用相對明顯。
- 靈芝可抑制ADP及膠原誘導的血小板聚集，是一種較強的血小板聚集抑制劑。

抗腫瘤

- 靈芝多糖：
  - 可顯著抑制黃麴霉素B1(AFB)誘發的大鼠肝癌發生率，且可明顯抑制小鼠移植性肉瘤S180的生長。
  - 與環磷醯胺合用，可顯著抑制黑色素瘤B的人工肺轉移，
  - 抗癌作用機理：
    - 拮抗腫瘤免疫抑制作用，多方面有效地促進荷瘤小鼠非特異性抗腫瘤免疫反應為主。

保肝、解毒

- 靈芝的醇提物：
  - 對於CCl4引起的ALT升高及肝臟的三酣甘油蓄積均有明顯的降低作用，
  - 可提升肝臟代謝pentobarbital的能力，
  - 促進部分切除肝臟小鼠的肝臟再生。
- 靈芝多糖D 67.4mg/kg給小鼠腹腔注射：
  - 可使小鼠肝勻漿中細胞色素P-450含量比對照組增加19.76%，
  - 可能是靈芝提升肝臟解毒作用的機制之一。

降血糖

- 靈芝多糖A、B、C均有降血糖活性。
- 靈芝多糖B降糖機制：
  - 能增加血漿胰島素的濃度，加速葡萄糖的代謝，
  - 增加了周遭組織對糖的利用，
  - 提升肝臟對葡萄糖的利用，
    - 可能是透過強化參與肝臟糖代謝的各種關鍵酶的活性來實現的。

抗發炎

- 靈芝中的三萜類成分具有抑制組織胺釋放的作用。
- 靈芝多糖：
  - 能顯著抑制小鼠因巴豆油、煙鹼和大腸桿菌內毒素所致的各種炎症反應，
  - 抑制角叉菜膠引起的大鼠關節腫脹。
  - 能明顯延長低氧血症小鼠、氰化鉀中毒小鼠的生存時間，提升腎上腺素所誘發急性肺水腫小鼠的生存率。
- 靈芝抗發炎特點與非甾體類抗發炎藥有相似之處。

綜述

- 與補氣安神功效相關的藥理作用：
  - 鎮靜、抗驚厥、增強學習記憶能力、增強免疫、延緩衰老、促進核酸和蛋白質的合成等作用。
- 主要有效成分為靈芝多糖。

現代應用

- 冠心病及高脂血症。
- 肝炎、原發性肝癌：靈芝胞內多糖，製成多種製劑，治療慢性乙型肝炎有顯著療效、治療原發性肝癌，可使半年生存率及臨床緩解率提升。
- 白血球減少症：以純靈芝製劑及靈芝多糖製劑治療白血球減少症，可顯著提高白血球水準。
- 神經衰弱失眠。
- 慢性支氣管炎：對老年慢性支氣管炎有較好的療效。
- 心律失常。

製劑與用法

棗仁安神顆粒

- 組成： 酸棗仁、丹參、五味子。
- 每袋5g。
- 補心養肝，安神益智。
- 用於心肝血虛引起的失眠、健忘、頭暈、頭痛。
- 開水沖服，一次5g，臨睡前服。

磁朱丸

- 組成： 磁石、朱砂、六神麴等。
- 鎮心安神，明目。
- 用於心腎陰虛，心陽偏亢的心悸失眠，耳鳴耳聾，視物昏花。
- 口服，一次3g，一日2次。

靈芝膠囊 (靈芝)

- 每粒0.27g。
- 寧心安神，健脾和胃。
- 用於失眠健忘，身體虛弱，神經衰弱等症。

遠志流浸膏 (遠志)

- 祛痰。
- 用於咳痰不爽。
- 口服，一次0.5~2mL，一日1.5-6mL。

平肝息風藥

平肝息風藥概述

- 凡以平肝潛陽、息風止痙為主要作用的藥物。
- 具有平肝潛陽、息風止痙、清泄肝火、通絡止痛等功效，
- 主要用於肝陽上亢或肝風內動所呈現的證候。
- 大多性寒或平，入肝經。
- 依據其功效可分為：
  - 平抑肝陽藥
  - 息風止痙藥。

肝臟生理功能

1. 膽汁分泌；
2. 進行糖的分解、貯存糖原；
3. 參與蛋白質、脂肪、維生素、激素的代謝；
4. 解毒；
5. 吞噬、防禦機能；
6. 製造凝血因子；
7. 調節血容量及水電解質平衡；
8. 產生熱量。
9. 在胚胎時期肝臟還有造血功能。

中醫肝臟腑學說

- 肝主疏泄、藏血、開竅於目、其華在爪。
  - 解剖形態學上的肝，
  - 廣義的肝功能，

- 肝陽上亢證：
  - 由於腎陰不足，不能滋養於肝或肝陰不足，陰不維陽，而致肝陽亢盛。
  - 主要症狀：頭痛、目眩、面赤、耳鳴，舌紅，脈弦滑或弦細等。
- 肝陰不足，肝陽亢盛可致肝風內動。
- 從現代醫學角度看，肝陽上亢，肝風內動的證候與高血壓病、腦血管意外及其後遺症的表現相似，如頭暈、頭痛、肢體麻木、震顫、抽搐、口舌歪斜、半身不遂等。

- 溫病：
  - 可見熱極生風，出現痙證，俗名抽風。
  - 病變過程可出現頸項強直、抽搐、甚至角弓反張等症狀，
  - 多見於乙型腦炎、流行性腦脊髓膜炎、破傷風等急性傳染病引起的高熱驚厥等。
- 癲癇、小兒驚頗、美尼爾氏病、神經官能症亦見到肝風內動現象。

肝臟星狀細胞 (hepatic stellate cells)之正常功能

- 又稱Ito cell、lipocyte、hepatic pericytes、fat-storing cell、vitamin A-rich cell 等。
- 位於肝細胞和內皮細胞之間的迪氏腔中，
- 約佔肝臟非實質細胞 (non-parenchymal cells) 的三分之一，或肝臟細胞總數的15%。
- 在正常肝臟中所執行重要的功能：
  1. retinoids的代謝：貯存約全身80% 的retinoids (Senoo *et al*., 1998)；
  2. 細胞激素 (cytokine) 的分泌：如表皮生長因子 (epidermal growth factor)、肝細胞生長因子 (hepatocytes growth factor) 等；
  3. 調控血流：由於星狀細胞接近神經 (Ueno 1997)，故星狀細胞可能受到神經的刺激而收縮 (Friedman 1996)。

星狀細胞之活化

- 隨著肝毒物造成的傷害，庫氏細胞、內皮細胞活化釋放細胞激素，或活性氧化物、氧化壓力的增加，
- 星狀細胞會因此被活化，由富含vitamin A的休止(quiescent) 狀態，轉變為活化態的星狀細胞。
- 星狀細胞的活化為兩階段的過程：
  - 起始期 (initiation) (Gressner 1996) ：主要為開始反應出對於細胞激素或其他刺激物造成的基因表現或特徵的改變；
  - 永存期 (perpetuation) (Friedman 1993) ：持續表現被活化後才產生之特徵，也開始引起纖維化。

起始期 (initiation)

- 主要由paracrine 或autocrine 刺激而進入起始期。
  - 肝細胞與庫氏細胞為活性氧化物 (reactive oxygen species; ROS) 的主要來源，
  - 活性氧化物刺激提高TGF-β1 (transforming growth factor β1) 的生成，進而刺激星狀細胞 (Maher 1999)。
  - 星狀細胞CYP450 2E1 會過量表現 (Nieto, 1999)，而產生更多活性氧化物刺激第一型膠原蛋白基因表現及減弱抗氧化劑的作用；
- 活性氧化物：
  - 可視為連接慢性肝損傷與肝纖維化之橋樑，
  - 刺激星狀細胞活化、增生
  - 增加膠原蛋白基因表現。

- 抗氧化劑能阻斷星狀細胞的活化過程，
- 某些因子並非抗氧化劑，卻會因應氧化壓力而產生，例如：nuclear factor kappa B (NFkB)、c-myb 都能夠抵抗氧化壓力，可視為一種具抗氧化效果之抗體 (Lee 1995)。
- 生物體內所產生之NO：
  - 有清除自由基的能力，
  - 能預防活性氧化物引起之星狀細胞活化(Svegliati-Baroni *et al*. 2001)。
- 初期肝損傷時，內皮細胞產生的fibronectin 會活化星狀細胞 (Jarnagin, 1994)。
- 血小板也會生成platelet-derived growth factor (PDGF)、TGF-β1、epidermal growth factor (EGF) 而刺激星狀細胞活化 (Friedman 1999)。

永存期 (perpetuation)的特徵
(Friedman 2000)

1. 增生 (porliferation) 、
2. 致纖維化(fibrogenesis)、
3. 收縮性 (contractility) 、
4. 間質降解 (matrix degradation)、
5. chemotaxis、
6. viamin A 的流失 (retinoid loss)、
7. 釋放細胞激素 (cytokine release) 及白血球的chemo attraction 。

致纖維化 (fibrogenesis)

- 星狀細胞在永存期所表現的纖維增生的現象，為最直接形成肝纖維化的步驟，
- TGF-β1主要作用目標為星狀細胞，是刺激纖維化最重要的因子 (Hellerbrand *et al.* 1999; Friedman 1999)。
- TNF、IL-1β、acetaldehyde 與脂質過氧化也會活化星狀細胞(Friedman 1996; Pietrangelo 1996)。

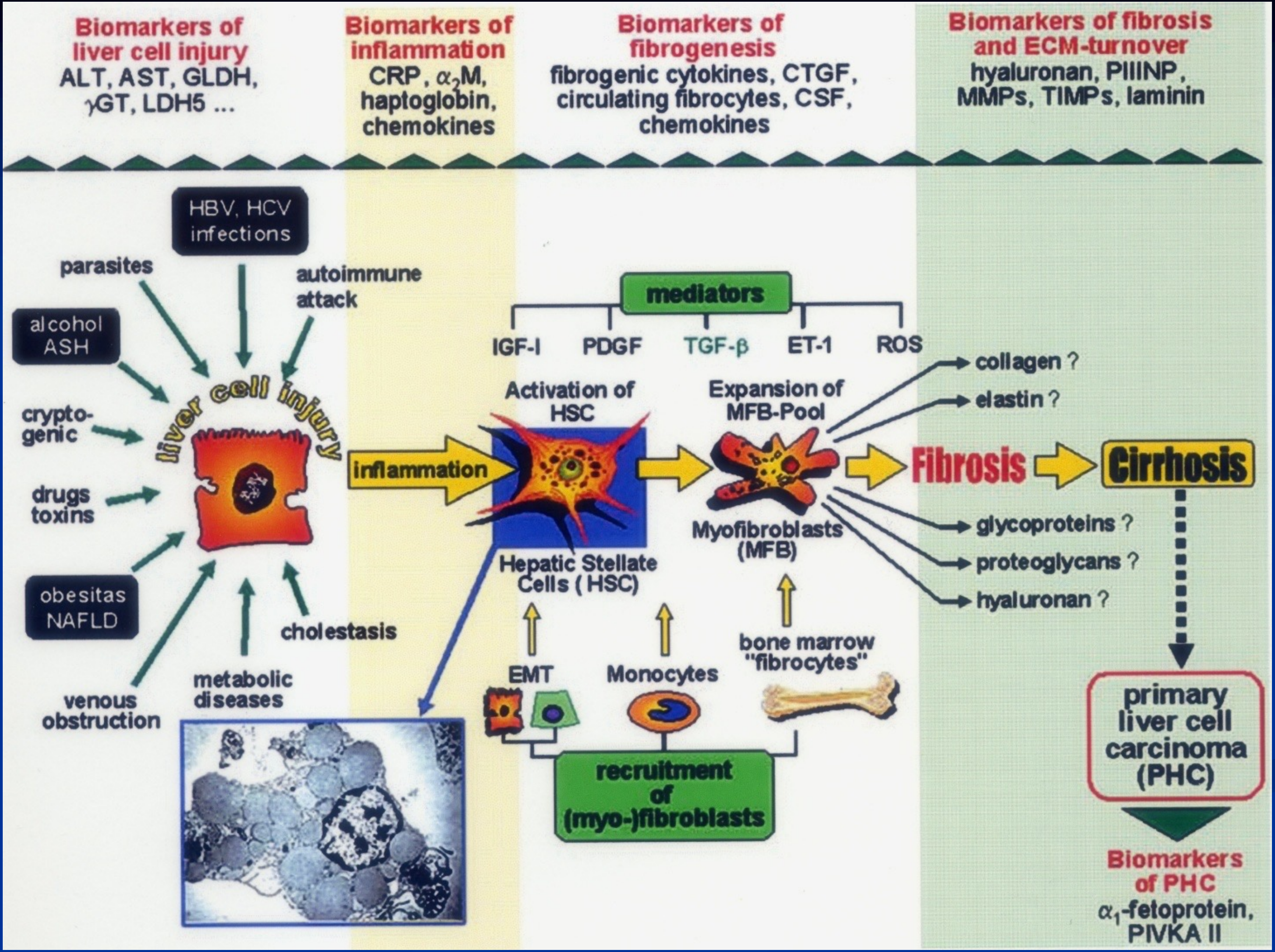

Biomarkers of liver cell injury
ALT, AST, GLDH, γGT, LDH5 ...
Biomarkers of inflammation
CRP, α2M, haptoglobin, chemokines
Biomarkers of fibrogenesis
fibrogenic cytokines, CTGF, circulating fibrocytes, CSF, chemokines
Biomarkers of fibrosis and ECM-turnover
hyaluronan, PIIINP, MMPs, TIMPs, laminin
HBV, HCV infections
parasites
autoimmune attack
alcohol ASH
crypto-genic
drugs toxins
obesitas NAFLD
venous obstruction
metabolic diseases
cholestasis
liver cell injury
inflammation
mediators
IGF-I
PDGF
TGF-β
ET-1
ROS
Activation of HSC
Hepatic Stellate Cells (HSC)
Expansion of MFB-Pool
Myofibroblasts (MFB)
collagen ?
elastin ?
glycoproteins ?
proteoglycans ?
hyaluronan ?
Fibrosis
Cirrhosis
EMT
Monocytes
bone marrow "fibrocytes"
recruitment of (myo-)fibroblasts
primary liver cell carcinoma (PHC)
Biomarkers of PHC
α1-fetoprotein, PIVKA II

Fig. 1 Schematic presentation of the pathogenetic sequence of liver fibrosis and cirrhosis based on the activation of hepatic stellate cells (HSC) and transdifferentiation to matrix-synthesizing myofibroblasts (MFB). The inset of the electron micrograph shows retinoid-filled lipid droplets of HSC indenting the nucleus. Surrogate pathogenetic mechanisms contributing to the expansion of the myofibroblast pool in fibrotic liver are indicated: epithelial-mesenchymal-transition (EMT) of biliary epithelial cells or even hepatocytes, transformation of circulating monocytes at the site of injury to fibroblasts and the influx of bone marrow-derived fibrocytes into damaged tissue. Examples of serum biomarkers reflecting the pathogenetic sequence are given, but a considerable overlap is noticeable. Abbreviations: see Table 2, CRP, C-reactive protein; CSF, colony-stimulating factor; CTGF, connective tissue growth factor; GLDH, glutamate-dehydrogenase; PIVKA, prothrombin induced by vitamin K absence

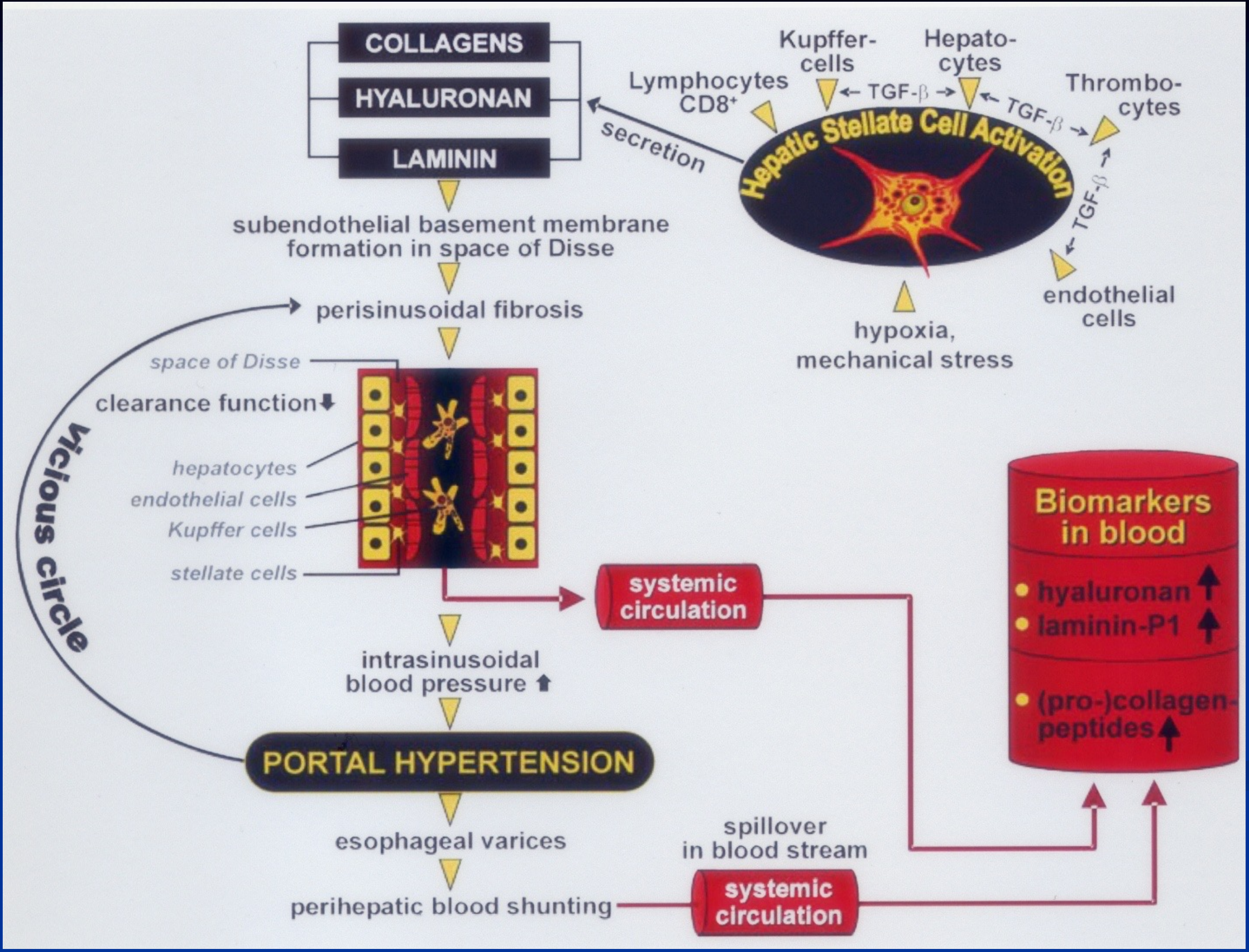

COLLAGENS
HYALURONAN
LAMININ
secretion
Lymphocytes CD8+
Kupffer-cells
TGF-β
Hepato-cytes
TGF-β
Thrombo-cytes
Hepatic Stellate Cell Activation
TGF-β
endothelial cells
hypoxia, mechanical stress
subendothelial basement membrane formation in space of Disse
perisinusoidal fibrosis
space of Disse
clearance function
hepatocytes
endothelial cells
Kupffer cells
stellate cells
Vicious circle
systemic circulation
intrasinusoidal blood pressure
PORTAL HYPERTENSION
esophageal varices
perihepatic blood shunting
spillover in blood stream
systemic circulation
Biomarkers in blood
hyaluronan
laminin-P1
(pro-)collagen-peptides

Fig. 3 Pathobiochemical mechanisms of elevation of class I biomarkers of fibrosis exemplified by collagens hyaluronan and laminin, respectively. Increased production by activated hepatic stellate cells due to paracrine stimulation via TGF-β by interacting cells, mechanical stress and hypoxia leads to stimulated secretion and consecutive deposition as incomplete basement membranes in the space of Disse and perisinusoidal fibrosis. As a consequence of newly developed subendothelial basement membrane and cellular insufficiency, the clearance function of the sinusoidal compartment for circulating matrix components is decreased and intrahepatic hemodynamic resistance is elevated. The latter leads to perihepatic shunting of blood reducing further the elimination of matrix components and their fragments from the blood.

平肝息風藥

- 中樞抑制作用、降血壓作用是其平抑肝陽，息風止痙的主要藥理學基礎。
- 現代醫學研究發現高血壓病、腦血管意外及其後遺症患者，大多呈現血小板聚集、血栓形成傾向提升。
- 抗血栓作用可能是這類藥物活血化瘀，通絡，治療半身不遂的藥理學基礎之一。
- 還有解熱、鎮痛等作用。

主要藥理作用

鎮靜、抗驚厥

- 天麻、鈎藤、羚羊角、地龍、僵蠶、全蠍、牛黃：
  - 能減少動物的自主活動，增強戊巴比妥鈉、硫噴妥鈉、水合氯醛等藥的中樞抑制作用，
  - 對抗pentylenetetrazol、咖啡因、strychnine或電刺激所引起的驚厥。
- 天麻、全蠍還有抗癲癇作用。

降血壓

- 天麻、鈎藤、羚羊角、地龍、蝶蛤、全蠍、白蒺藜均有不同程度的降血壓作用。
  - 或多或少有中樞抑制作用參與。
- 鈎藤的降血壓機制：與抑制血管運動中樞有關。

抗血栓

- 天麻、鉤藤、地龍均有不同程度抗血小板聚集、抗血栓形成的作用。

解熱、鎮痛

- 羚羊角、地龍等具有解熱作用，
- 羚羊角、天麻、蜈蚣、全蠍具有不同程度的鎮痛作用。

平肝息風藥主要藥理作用總表

藥物	鎮靜	抗驚厥	降血壓	抗血栓	其他作用
天 麻	+	+	+	+	增加腦血流量、改善記憶、延緩衰老、保護腦神經細胞、抗眩暈、抗發炎、增強免疫、抗心肌缺血
鉤 藤	+		+	+	減慢心率、延長功能性不應期、減弱心收縮力、鈣阻滯
羚羊角	+	+	+		解熱、鎮痛
地 龍	+	+	+	+	解熱、平喘、抗腫瘤、增強免疫、興奮子宮
全 蠍		+	+	+	鎮痛、抗腫瘤
蜈 蚣		+	+		鎮痛
白英黎			+		
僵 蠶	+	+			抑菌、抗腫瘤
羅布麻葉	+		+		降血脂、抗血小板聚集、利尿、抗自由基

天麻

- 為蘭科植物天麻Gastrodia elata Bl.的乾燥塊莖。
- 主要成分：
  - 天麻素 (天麻苷，gastrodin) ：含量較高。
  - 天麻苷元 (對羥基苯甲醇，hydroxybenzylalcohol或 gastrodigenin)、
  - 香草醇 (香莢蘭醇，Vanillylalcohol)、
  - 香草醛 (vanillin)、
  - 琥珀酸、天麻多糖、 Fe、Cu、Zn等多種微量元素。
- 現已人工合成天麻素、乙醯天麻素(acetylgastrodin)、香草醛。
- 味甘，性平。歸肝經。

與功效主治相關的藥理作用

- 功效：平肝、息風、止痙。
- 主治：頭痛眩暈，肢體痲木，小兒驚風，癲癇抽搐，為治療肝陽上亢，肝風內動要藥。
- 善治眩暈，又可用於風痰之證，解痙力佳，且又能通利經絡而止痛。
- 本草綱目：天麻入厥陰之經而治諸病。
- 羅天益：眼黑頭眩，風虛內作，非天麻不能治。天麻乃定風之草，故為治風之神藥。

鎮靜

- 天麻水煎劑、天麻素及其苷元、香草醇等：
  - 能減少小鼠自發活動，
  - 顯著延長巴比妥鈉或環己巴比妥鈉引起的小鼠睡眠時間，
  - 能對抗咖啡因引起的中樞興奮作用。
- 天麻多糖可增強chlorpromazine的作用，並可對抗Dexamphetamine所致小鼠活動亢進。
- 正常人口服天麻素或天麻苷元，腦電圖出現嗜睡波型。

鎮靜

- 天麻及天麻素靜脈注射可觀察到家兔腦皮層電圖出現高幅慢波，進一步研究發現天麻苷元與腦內抑制性遞質γ-氨基丁酸有相似的架構。
  - 推測天麻素可能在體內先分解成天麻苷元，後者與腦內benzodiazepine受體結合而發揮鎮靜、安神作用。
  - 天麻的鎮靜、安神作用還可能與其降低腦內多巴胺(DA)、去甲腎上腺素(NA)含量有關。
  - 腦內DA、NA含量的降低可能與天麻抑制中樞神經末梢對DA、NA的重攝取和儲存有關。

抗驚厥

- 天麻注射液、天麻素及其苷元、香草醇等：
  - 能顯著拮抗pentylenetetrazol所致驚厥，
  - 延長驚厥潛伏期，
  - 降低死亡率或提升半數驚厥量。
- 天麻多糖可抗pentylenetetrazol或strychnine所致驚厥。
- 天麻醇提物皮下注射可抑制豚鼠實驗性癲癇發作，作用較phenytoin sodium緩慢，但有效時間持續較長。

保護腦神經細胞

- 天麻素：
  - 能降低小鼠在低壓缺氧時的死亡率。
  - 新生大鼠大腦皮層神經細胞培養實驗：
    - 能明顯降低glutamate (興奮性氨基酸)的作用，
    - 減少glutamate引起的乳酸脫氫酶 (LDH)的漏出
    - 神經細胞死亡率。
  - 能減少類比“缺血再灌注損傷”腦神經細胞內LDH的漏出，維持細胞膜的流動性，並降低LPO的生成，明顯減輕神經元損傷程度。
  - 對維持腦的正常生理功能起著重要的作用。

抗眩暈

- 口服天麻醇提物：
  - 能改善旋轉誘發的小鼠厭食症狀，
  - 提升小鼠在水迷宮中空間辨別能力和達到安全區小鼠的百分率，
  - 能顯著對抗旋轉後小鼠自主活動的降低。

降血壓

- 天麻、天麻素對多種動物均有降低血壓作用。
- 家兔靜脈注射天麻注射液，總外周阻力降低，血壓迅速下降，持續1-1.5小時以上。
- 大鼠腹腔注射或十二指腸給藥，血壓降低作用持續3小時以上。

抗血小板聚集、抗血栓

- 天麻、天麻素與天麻苷元：
  - 體內外實驗均顯示有抗血小板聚集作用，
  - 能降低花生四烯酸誘發的急性肺血栓致小鼠死亡率。
- 天麻可擴張大鼠腸系膜動脈管徑，使血流加快。

抗發炎鎮痛

- 天麻：
  - 對多種炎症反應有抑制作用，
  - 能降低毛細血管通透性，
  - 直接對抗5-HT和前列腺素導致炎症反應。
  - 對多種實驗性疼痛有抑制作用。

其他藥理作用

對心臟的作用

- 天麻有抗心肌缺血作用。
- 天麻水醇提取物靜脈注射能對抗垂體後葉素所致大鼠心肌缺血。
- 天麻注射液：
  - 靜脈注射能減輕家兔冠脈左室支結紮後心電圖的病理變化，降低血清丙二醛水準，縮小心肌梗死面積。
  - 對mitomycin C所致的心肌細胞變性、壞死、中毒性損傷有保護作用。

改善記憶、延緩衰老

- 天麻：
  - 對衰老大鼠有改善學習記憶功能的作用。
  - 能明顯改善東莨菪鹼、亞硝酸鈉、乙醇所致的小鼠記憶獲得、鞏固和再現障礙。
  - 天麻素及其苷元是改善記憶的主要有效成分。
  - 能明顯提升D-半乳糖致衰老小鼠紅血球SOD活力，降低心肌脂褐質。
  - 可降低老齡大鼠血清LPO含量。
  - 患有心腦血管疾病的老人服用藥物3個月，血中SOD活性增高。
  - 有提升清除自由基的能力，從而延緩衰老。

增強免疫功能

- 天麻多糖：
  - 可增加機體非特異性免疫及特異性免疫功能，
  - 促進病毒誘生干擾素。

綜述

- 與天麻平肝、息風、止痙功效相關的藥理作用：
  - 鎮靜、抗驚厥、抗眩暈、降血壓、保護腦神經細胞等。
- 主要有效成分：天麻素及其苷元。
- 抑制血小板聚集、抗血栓和改善微循環是其活血通絡的藥理學基礎之一。
- 抗發炎、鎮痛作用則與天麻通絡止痛功效有關。
- 現代研究進展：對心臟的作用、改善記憶和延緩衰老、增強免疫功能。

現代應用

1. 神經衰弱：對頭昏、耳鳴、肢體麻木、失眠有一定療效。
2. 眩暈：高空作業人員的腦保健藥物，增強視神經的分辨能力。
3. 癲癇、驚厥：天麻製劑、香草醛片治療癲癇小發作、大發作有一定療效。可用於輕型破傷風、流腦、乙腦等所致驚厥。
4. 血管神經性頭痛、**三叉神經痛**、坐骨神經痛。
5. 老年性痴呆：由天麻鈎藤加味治療老年性血管性痴呆病人，可明顯改善神經功能缺損和生活自理能力。
6. 高血壓：單用本品降血壓效果不很明顯，但能改善**高血壓頭痛**、耳鳴、肢體麻木、失眠等症狀。用天麻鈎藤飲對改善症狀與降血壓均有一定療效。

不良回應

- 小鼠：
  - 腹腔注射天麻浸膏的LD50為51.4-61.4 g/kg，
  - 靜脈注射的LD50為36.5-43.5 g/kg。

鉤藤

- 茜草科植物：
  - 鉤藤Uncaria rhynchophylla (Miq.) Jacks、
  - 大葉鉤藤Uncaria macrophylla Wall.、
  - 毛鉤藤Uncaria hirsuta Havil,
  - 華鉤藤Uncaria sinensis (OliV) Havil
  - 無柄果鉤藤Uncaria sessilifructus Roxb.

的乾燥帶鉤莖枝。

鉤藤

- 主要成分：
  - 多種吲哚類生物鹼：
    - 鉤藤鹼 (rhynchophylline)、
    - 異鉤藤鹼 (isorhynchophylline)、
    - 去氫鉤藤鹼 (cocorynoxeine)、
    - 異去氫鉤藤鹼 (iso-corynoxeine)。
  - 總生物鹼含量約為0.22%，其中鉤藤鹼含量約占34.5-51%。
- 味甘，性涼。歸肝、心包經。

鉤藤

毛鉤藤

華鉤藤

大葉鉤藤

與功效主治相關的藥理作用

- 功效：清熱平肝，息風定驚。
- 主治：頭痛眩暈，驚癇抽搐，妊娠子癇等。
- 本草綱目：手足厥陰藥也。足厥陰（肝）主風，手厥陰（心包）主火。驚癇眩暈，皆肝風相火之病。鉤藤通心包與肝木，風靜火息，則諸證自除。

降血壓

- 鉤藤煎劑、鉤藤總鹼對正常或高血壓大鼠，不論靜脈注射或灌胃給藥，均有明顯的降血壓作用。
- 靜脈注射鉤藤總鹼或鉤藤鹼：
  - 血壓呈三相變化，先降血壓，繼而升，而後又持續下降。
  - 重複給藥無快速耐受現象。
- 自發性高血壓大鼠(SHR)連續每天灌胃給予鉤藤煎劑10 g/kg，第5周始見顯著降血壓作用。
- 鉤藤對腎性高血壓大鼠有降血壓作用。

降血壓

- 鉤藤：
  - 降血壓作用溫和而緩慢，
  - 降血壓機制：抑制血管運動中樞，擴張外周血管，降低外周阻力，並能阻滯交感神經和神經節，抑制神經末梢遞質的釋放。
  - 降血壓的有效成分：鉤藤鹼和異鉤藤鹼等。
- 鉤藤鹼鬆弛動脈作用與鈣拮抗有關。
- 兔主動脈條實驗表明，鉤藤鹼能抑制動脈平滑肌外**鈣內流和內鈣釋放**。
- 異鉤藤鹼的降血壓作用強於鉤藤鹼，且降血壓同時不減少腎血流量。

鎮靜

- 鉤藤、鉤藤鹼：
  - 抑制小鼠的自發活動，隨劑量增加，抑制作用增強，
  - 對抗咖啡因興奮中樞引起的活動增加。
- 鉤藤能使大鼠大腦皮層興奮性降低，使衝動總合能力減弱，部分陽性條件反射消失，條件反射的潛伏期延長。
- 鎮靜機制與調節不同腦區單胺類遞質如DA、NA、5-HT釋放有關。
- 鉤藤鹼對缺血再灌注所致腦神經元損傷或較高濃度的多巴胺(DA)誘導大鼠紋狀體原代培養細胞凋亡有一定的保護作用。

其他藥理作用

抑制血小板聚集和抗血栓形成

- 鈎藤鹼：
  - 靜脈注射能明顯抑制花生四烯酸、膠原及ADP誘導的大鼠血小板聚集，抑制膠原誘導的血栓素A2的生成。
  - 抑制血小板生成丙二醛，抑制血小板因子的釋放，對正常血小板內cAMP濃度無影響，但可阻止受血小板聚集劑作用後血小板內cAMP濃度的下降。
  - 小鼠腹腔注射能降低實驗性肺血栓形成的死亡率。
  - 大鼠靜脈注射可抑制靜脈血栓及腦血栓形成。

對心臟的影響

- 鉤藤鹼：
  - 麻醉犬和貓靜脈注射20mg/kg有減慢心率、抑制心肌收縮力、降低心肌耗氧量的作用。
- 異鉤藤鹼：
  - 麻醉兔靜脈注射能減慢心率，延長竇房傳導時間、心房--希氏束、希氏束-心室及心電圖P-R間期，對房室傳導抑制顯著。
- 鉤藤鹼和異鉤藤鹼：
  - 能抑制離體豚鼠心房的自發頻率，抑制腎上腺素誘發的異位節律，延長功能性不反應期和降低興奮性。

對心臟的影響

- 鉤藤總鹼：
  - 麻醉大鼠靜脈注射15mg/kg，對烏頭鹼、氯化鋇、氯化鈣誘發的心律失常均有對抗作用。
- 鉤藤鹼和異鉤藤鹼：
  - 阻滯L型鈣通道
  - 阻滯K^+通道（鉤藤鹼），
  - 抑制Na^+內流（異鉤藤鹼）。

解痙

- 鉤藤鹼、異鉤藤鹼、去氫鉤藤鹼能不同程度地抑制乙醯膽鹼引起的小鼠離體腸管收縮。
- 鉤藤鹼對催產素相高鉀去極化後Ca^{2+}引起的大鼠離體子宮收縮有抑制作用。
- 鉤藤總鹼灌胃或注射能抑制組織胺引起的豚鼠哮喘。

綜述

- 與清熱平肝、息風定驚功效相關的藥理作用：降血壓、鎮靜，
- 主要有效成分：鉤藤鹼和異鉤藤鹼。
- 現代研究進展：抗血小板聚集、抗血栓形成及對心臟等作用。

現代應用

1. 高血壓病：鉤藤總鹼及天麻鉤藤飲能使頭痛、失眠、心悸、耳鳴、肢體麻木等症狀緩解。
2. 驚癇：常與羚羊角、天麻、全蠍合用，如羚角鉤藤湯。
3. 百日咳：鉤藤與薄荷各6g，每日1劑，可減少陣發性痙咳次數。

不良回應

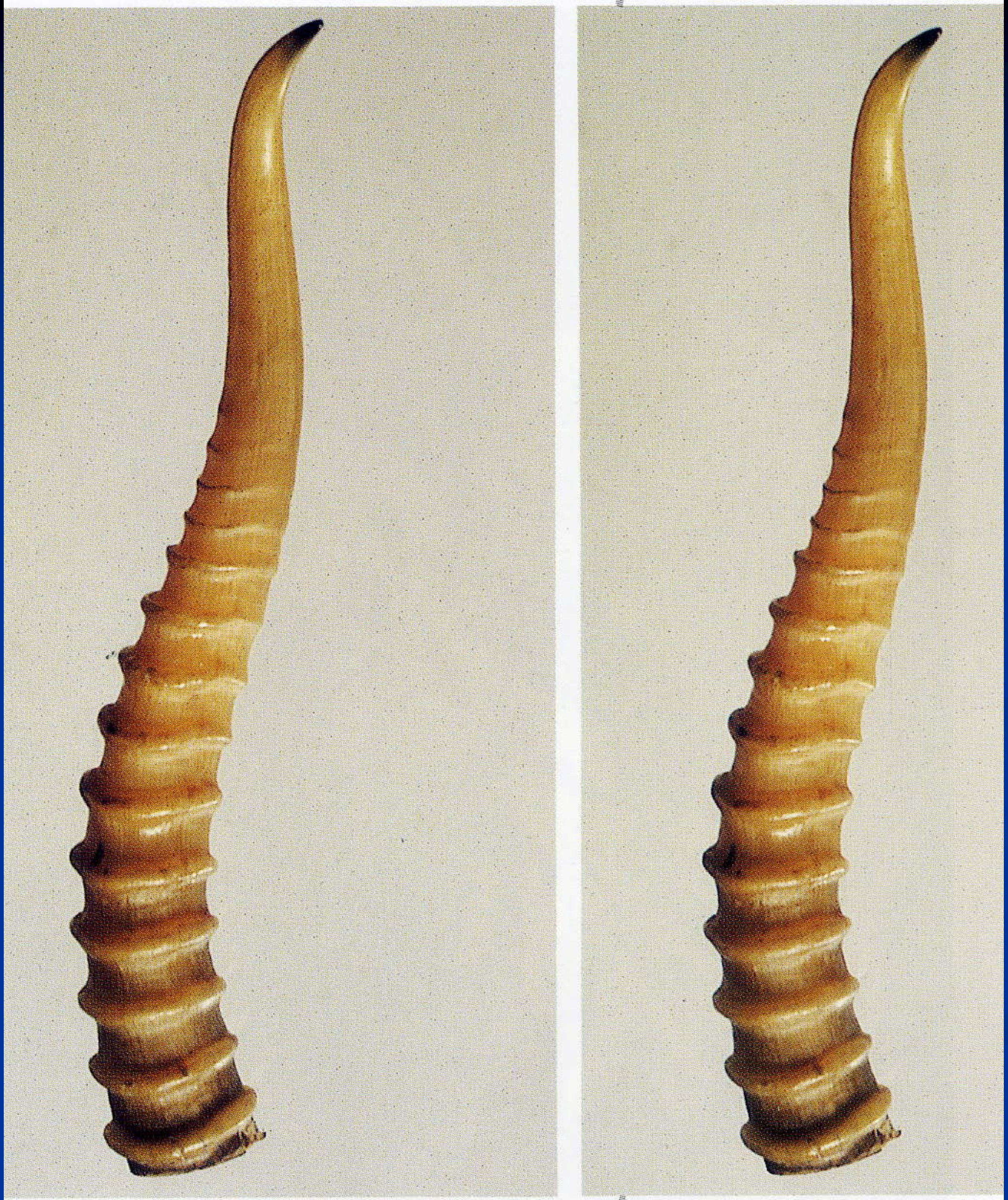
- 鈎藤總鹼：對小鼠灌胃和腹腔注射的LD_{50}分別為514.6 mg/kg和123.1 mg/kg;
- 鈎藤鹼：對小鼠腹腔注射和靜脈注射的LD_{50}分別為162.3 mg/kg和105 mg/kg;
- 異鈎藤鹼：對小鼠腹腔注射和靜脈注射的LD_{50}分別為217 mg/kg和 80mg/kg。

不良回應

- 斷乳大鼠灌服鉤藤總鹼50 mg/kg和100 mg/kg，連續2月：
  - 小劑量組幼鼠的生長發育，肝腎功能及血液無明顯異常，僅腎臟表現有輕度營養性障礙變化，停藥後可恢復。
  - 大劑量組動物中的致死動物心、腎、肝臟有病理變化。

羚羊角

- 牛科動物塞加羚羊Saiga tatarica L.的角。
- 主要成分:
  - 角蛋白(Keratin)、膽固醇、磷脂類等。
  - 角蛋白含量最多，水解液得賴氨酸等18種氨基酸及多肽類物質。
  - 磷脂類成分有卵磷脂、腦磷脂等。
  - 味鹹，性寒。歸肝、心經。



與功效主治相關的藥理作用

- 功效：具有平肝息風，潛肝明目，散血解毒。
- 主治：高熱驚癇，神昏驚厥，子癇抽搐，驚癇發狂，頭痛眩暈，目赤翳障，溫毒發狂，癰腫瘡毒等。
- 本草綱目：肝開竅於目，其發病也，目暗障翳，而羚羊角能平之。肝主風，在合為筋，其發病也，小兒驚癇，婦人子癇，大人中風搐溺，及經脈攣急，歷節掣痛，而羚羊角能舒之。

鎮靜、抗驚厥

- 羚羊角水劑口飼或腹腔注射：
  - 能使小鼠的自發活動減少，
  - 增強中樞抑制藥如pentobarbital、thiobarbital、chlorohydrate的催眠作用，使小鼠睡眠時間延長。
- 腹腔注射羚羊角煎液，可對抗pentylenetetrazol、picrotoxin、電刺激所致小鼠驚厥。
- 灌胃給藥能降低咖啡因所致小鼠驚厥發生率，同時加快驚厥小鼠恢復正常，並能明顯降低其死亡率。

解熱

- 兔灌服羚羊角水煎液：
  - 能明顯降低傷寒、副傷寒疫苗所致體溫升高。
  - 給藥後2小時體溫開始下降，6小時恢復正常。
  - 對啤酒酵母及2，4-二硝基苯酚引起的大鼠體溫升高有明顯的降溫作用。

降血壓

- 羚羊角水解提取液給犬、貓、大鼠靜脈注射使血壓迅速下降。

其他藥理作用

- 小鼠扭體法和熱板法實驗表明羚羊角有一定的鎮痛作用。

綜述

- 羚羊角有“驚狂抽搐專藥”之稱，兼有清熱作用。
- 與平肝息風、潛肝明目、散血解毒功效相關的藥理作用：鎮靜、抗驚厥、解熱、降血壓等。

現代應用

- 傳染病高熱：用於高熱神昏、煩躁譫語、驚厥抽搐，常與黃連、黃芩等組方使用。
- 眼球脹痛、頭痛頭暈：常與龍膽草、黃芩等配合應用。

地龍

- 巨蚓科動物：
  - 參環毛蚓Pheretima aspergillum (E. Perrier)、
  - 通俗環毛蚓Pheretima vulgaris Chen、
  - 威廉環毛蚓Pheretima guillelmi (Michaelsen)
  - 擲盲環毛蚓 Pheretima pectinfera Michaelsen

  的乾燥體。
  - 前一種習稱“廣地龍”，後三種習稱“滬地龍”。

地龍

- 主要化學成分：
  - 蚯蚓解熱鹼 (lumbrofebin)、蚯蚓素 (lumbritin)、蚯蚓毒素 (terrestro-lumbrilysin)。
  - 月桂酸等18種脂肪酸、天門冬氨酸等17-18種氨基酸和鈣、鎂、鐵、鋅等微量元素。
- 味鹼，性寒。歸肝、脾、膀胱經。

威廉環毛蚓

廣地龍

滬地龍

環毛蚓

櫛盲環毛蚓

與功效主治相關的藥理作用

- 功效：具有清熱定驚，通絡，平喘，利尿。
- 主治：高熱神昏，驚癇抽搐，關節痺痛，肢體麻木，半身不遂，肺熱喘咳等。
- 本草綱目：地龍性寒而下行，性寒故能解諸熱疾，下行故能利小便，治足疾而通經絡也。

解熱

- 地龍對大腸桿菌內毒素及化學刺激引起的發熱家兔、大鼠均有明顯退熱作用。
- 解熱作用主要是透過調節體溫中樞，使散熱增加而產生的。
- 退熱有效成分：解熱鹼、琥珀酸及某些氨基酸。

鎮靜、抗驚厥

- 地龍的熱浸液、醇提液：
  - 對小鼠及兔均有鎮靜作用，
  - 對pentylenetetrazol及咖啡因引起的驚厥有對抗作用;
  - 不能拮抗strychnine引起的驚厥，
  - 故認為其抗驚厥的作用部位在脊髓以上的中樞神經。
- 地龍抗驚厥作用可能與所含具有中樞抑制作用的琥珀酸有關。

抗血栓

- 小鼠腹腔注射地龍注射液，全血凝固時間明顯延長。
- 體外實驗，地龍提取液可使凝血酶時間、凝血酶原時間、複鈣時間等均明顯延長。
- 地龍：
  - 含有纖維溶解酶樣物質，具有促纖維溶解作用，能直接溶解纖維蛋白及血塊。
  - 具有激活纖維蛋白溶解酶原的作用。
- 正常人口服地龍提取物，有明顯的抗凝和纖維溶解作用，強度與劑量相關。

抗血栓

- 從地龍提取液中己分離取得多種纖維溶解酶和纖維溶解酶原激活物，如蚓激酶，分子量為2100~2300，具有良好的溶解血栓作用。
- 家兔每天口服從地龍中提取的纖維溶解酶0.05 g/kg連續3天，從心臟取血，在體外形成的血栓長度、重量均較對照組明顯減少。
- 臨床和實驗研究：地龍提取液可使血液黏度和血小板聚集性降低，紅血球變形能力增強。
- 地龍的抗血栓作用機制：抗凝促纖維溶解、抑制血小板聚集、增強紅血球膜穩定性。

平喘

- 地龍醇提取液：
  - 可明顯增加大鼠和家兔氣管肺灌流量，
  - 能對抗組織胺和pilocarpine引起的支氣管收縮，提升豚鼠對組織胺反應的耐受力。
  - 作用機理：可能與阻滯組織胺受體有關。

降低血壓

- 地龍的多種製劑具有確切降血壓作用。
- 麻醉犬靜脈注射地龍熱浸液、乙醇浸出液，正常大鼠或腎性高血壓大鼠灌服地龍提取液均觀察到慢而持久的降血壓作用。
- 對自發性高血壓大鼠餵含地龍的飼料，可降低血壓，還具有排鈉利尿作用。

其他藥理作用

抗腫瘤

- 地龍提取物對多種腫瘤細胞具有不同程度的抑制作用。

增強免疫功能

- 地龍具有免疫增強作用，可明顯增強巨噬細胞的免疫活性，
- 體內試驗顯示地龍提取物可促進小鼠脾淋巴細胞轉化，提升脾臟自然殺傷NK細胞及抗體倚賴細胞介導細胞毒的活性。

- 靜脈注射地龍注射液，對多種實驗性心律失常具有對抗作用。
- 地龍提取物體內外實驗均有興奮子宮平滑肌作用。

綜述

- 與清熱定驚，通絡，平喘，利尿功效相關的藥理作用：解熱、鎮靜、抗驚癇、平喘、降低血壓作用。
- 抗血栓作用：是其活血通絡功效，治療半身不遂的藥理學基礎之一，
- 現代研究進展：抗腫瘤、增強免疫等作用。

現代應用

1. 高熱、驚癇：地龍對流感、上呼吸道感染、支氣管炎、肺炎等呼吸道感染所引起的高熱，有退熱療效。能緩解肺炎、流腦、乙腦所致高熱驚厥。
2. 慢性支氣管炎及支氣管哮喘。
3. 高血壓。
4. 血栓性疾病：治療腦血管栓塞、心肌梗死及靜脈血栓形成均有一定效果。口服地龍提取物對高血黏度綜合徵和缺血性中風有效。
5. 精神分裂症。
6. 創傷：鮮地龍提取液外用，有促進痔瘡術後創面愈合。
7. 治療中耳炎、燒傷、帶狀疱疹、慢性蕁麻疹等。

不良回應

- 地龍對子宮有興奮作用，能引起痙攣性收縮，孕婦慎用。

天 麻 鉤 藤 飲

- **方源**：《中醫內科雜病證治新義》：高血壓，頭痛，暈眩，失眠。
- **組成**：天麻　梔子　黃芩　杜仲　益母草　桑寄生　夜交藤　朱茯神[各9g]川牛膝[12g]　鉤藤　後下[12g] 石決明 先煎[18g]
- **用法**：水煎服。
- **方歌**：天麻鉤藤石決明，杜仲牛膝桑寄生，
  梔子黃芩益母草，茯神夜交安神寧。

- 主治：肝陽偏亢，肝風上擾證。頭痛，眩暈，失眠，舌紅苔黃，脈弦。
- 功用：平肝熄風，清熱活血，補益肝腎。

- 君
  - 天麻、鉤藤 ── 平肝熄風
- 臣
  - 石決明 ── 性味咸平，平肝潛陽，除熱明目與天麻、鉤藤合用，加強平肝熄風之功。
  - 川牛膝 ── 引血下行。
- 佐
  - 梔子、黃芩 ── 清熱瀉火，使肝經之熱不致上擾。
  - 益母草 ── 活血利水。
  - 杜仲　桑寄生 ── 補益肝腎。
  - 夜交藤　朱茯神 ── 安神定志。

1. 本方是治療肝陽偏亢，肝風上擾的有效方劑。以頭痛，眩暈，失眠，舌紅苔黃，脈弦為證治要點。
2. 常用於高血壓病屬肝陽上亢者。

《雜病證治新義》

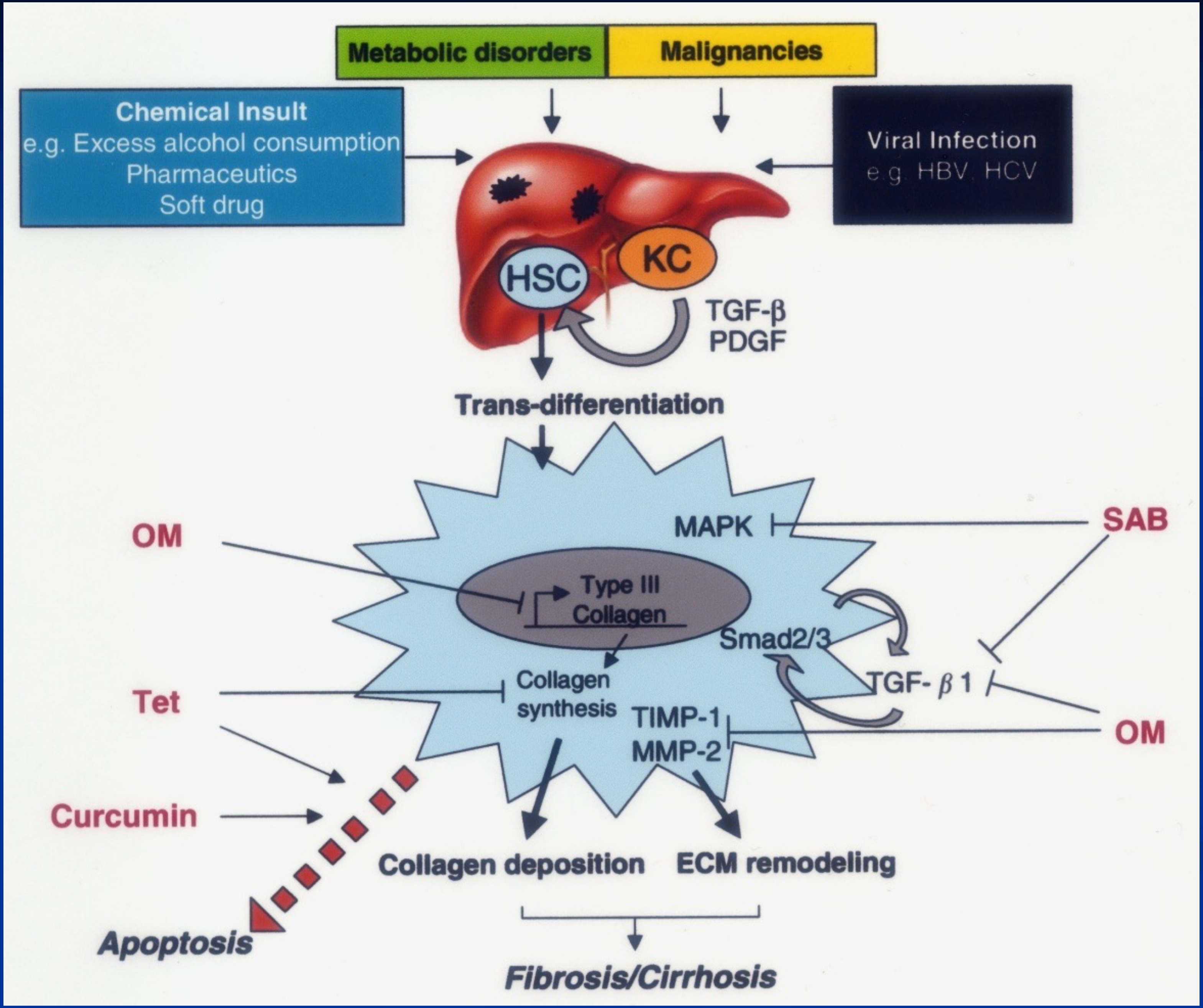
- 本方以天麻、鈎藤、生決明之平肝祛風降逆為主，輔以清降之山梔、黃芩，活血之牛膝，滋肝腎之桑寄生、杜仲等，滋腎以平肝之逆，並輔夜交藤、朱茯神。
- 以安神安眠，緩解其失眠，故為用於肝厥頭痛、暈眩之良劑。
- 若以現代之高血壓頭痛而論，本方所用黃芩、杜仲、益母草、桑寄生等，均經研究有降低血壓之作用，故有鎮靜精神，降血壓緩痛之功。

4、現代運用：

　高血壓病、血管性頭痛、腦血栓形成、腦出血、腦梗死、面神經痙攣、更年期綜合征、高血脂症、頸椎病、耳源性眩暈等屬肝陽上亢者。

5、現代研究：

　本方具有鎮痛、鎮靜、催眠、抗驚厥、降血壓、改善血流動力學的作用。



Metabolic disorders
Malignancies
Chemical Insult
e.g. Excess alcohol consumption
Pharmaceutics
Soft drug
Viral Infection
e.g. HBV, HCV
HSC
KC
TGF-β
PDGF
Trans-differentiation
MAPK
SAB
OM
Type III
Collagen
Smad2/3
TGF- β 1
Tet
Collagen
synthesis
TIMP-1
MMP-2
OM
Curcumin
Collagen deposition
ECM remodeling
Apoptosis
Fibrosis/Cirrhosis